

Jörg Schnekenburger

Potentielle Reaktivatoren der Acetylcholinesterase, III¹⁾

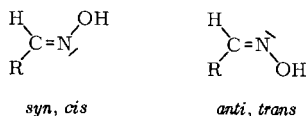
Zur IR-spektroskopischen Konfigurationsbestimmung von Aldoximen der Pyridinreihe

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 26. Februar 1969)

Nach H/D-Austausch an der Hydroxylgruppe von tertiären und quartären *syn*-Aldoximen der Pyridinreihe enthalten die IR-Spektren eine zusätzliche Bande im Bereich 1380–1340/cm, die bei den *anti*-Stereoisomeren fehlt.

Aldoxime können bekanntlich in zwei stereoisomeren Formen auftreten. Während ursprünglich die Konfiguration von Aldoximen fast nur aufgrund physikalisch-chemischer oder chemischer Eigenschaften (z. B. Dissoziationskonstanten, Umsetzung mit Acetanhydrid²⁾) bestimmt wurde, wobei in der Regel beide Stereoisomeren zur Verfügung stehen mußten,



sind seit den Arbeiten von *Palm* und *Werbin*^{3,4)} spektroskopische Methoden immer mehr in den Vordergrund getreten. Vor allem die NMR-Spektroskopie läßt sich heute mit gutem Erfolg nicht allein für eine Konfigurationsbestimmung^{5,6)}, sondern auch zur Konformationsanalyse^{7–11)} dieser Verbindungen heranziehen. Die Untersuchung jeweils beider Stereoisomeren scheint jedoch auch hier erforderlich zu sein.

- 1) II. Mittel.: *J. Schnekenburger*, Arch. Pharmaz., im Druck.
- 2) Zusammenstellung s. *H. Metzger* in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl-E. Müller), Bd. 10/4, S. 282 ff., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.
- 3) *A. Palm* und *H. Werbin*, Canad. J. Chem. **31**, 1004 (1953).
- 4) *A. Palm* und *H. Werbin*, Canad. J. Chem. **32**, 858 (1954).
- 5) *E. Lustig*, J. phys. Chem. **65**, 491 (1961).
- 6) *G. Slomp* und *W. J. Wechter*, Chem. and Ind. **1962**, 41.
- 7) *G. J. Karabatsos* und *R. A. Taller*, Tetrahedron [London] **24**, 3347 (1968); zur Konfiguration von Oxim-O-methyläthern: *G. J. Karabatsos* und *K. L. Koumel*, Tetrahedron [London] **23**, 1079 (1967).
- 8) *H. Saito* und *K. Nukada*, J. molecular Spectroscopy **18**, 1 (1965).
- 9) *J. Pejković-Tadić*, *M. Hranisavljević-Jakovljević*, *S. Nesić*, *C. Pascual* und *W. Simon*, Helv. chim. Acta **48**, 1157 (1965).
- 10) *E. J. Poziomek*, *D. N. Kramer*, *W. A. Mosher* und *H. O. Michel*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 3916 (1961).
- 11) *E. J. Poziomek* und *L. G. Vaughan*, J. pharmac. Sci. **54**, 333 (1965).

So gab *Forman*¹²⁾ an, daß die Differenz der chemischen Verschiebungen zwischen OH- und CH-Signal im NMR-Spektrum bei *syn*-Aldoximen kleiner sei als bei *anti*-Aldoximen. Für eine Reihe heterocyclischer Aldoxime bestimmte er die Konfiguration richtig, wenn er beide Stereoisomeren untersuchen konnte, doch schrieb er dem Pyridin-carbaldehyd-(4)-oxim vom Schmp. 133° die (unrichtige) *anti*-Konfiguration¹⁰⁾ zu. Im letzteren Fall stand ihm anscheinend nur das *syn*-Stereoisomere zur Verfügung.

Versuche, eine Konfigurationszuordnung bei Aldoximen mit Hilfe von Infrarotbanden vorzunehmen, wurden mehrfach erwähnt, erlangten jedoch keine allgemeine Anwendung. Nach *Palm* und *Werbin*^{3,4)} unterscheiden sich die Stereoisomeren in der N—O-Streckschwingung; die Frequenzverschiebung dieser Bande beim Übergang vom festen Zustand zur Lösung bei *anti*-Oximen soll charakteristisch sein. Bei heterocyclischen Aldoximen, deren funktionelle Gruppe sich in Nachbarstellung zu einem Ring-Stickstoffatom befindet, ist die OH-Valenzbande, die in der *syn*-Form bei 3574/cm liegt, in der *anti*-Form infolge Wasserstoffbrückenbindung nach 2790¹¹⁾ oder 2600/cm^{13–15)} verschoben. *Tregellas-Williams*¹⁶⁾ fand in Pyridin-carbaldehyd-(4)-oxim sowie dessen quartären und bisquartären Derivaten (im festen Zustand) die OH-Deformationsbande bei 1324–1307/cm für die *syn*- und bei 1301–1281/cm für die *anti*-Konfiguration.

Im Zusammenhang mit Arbeiten über *N*-Alkoxy-pyridiniumcarbaldehyd-oxime^{1, 17)} stellten wir die *anti*-Stereoisomeren von Pyridin-*N*-oxid-carbaldehyd-oximen¹⁸⁾ dar. Die IR-Spektren enthielten im Bereich 1340–1280/cm in der Mehrzahl der Fälle zwei mittelstarke bis starke Banden; bei anderen war anstelle einer dieser Banden oder zusätzlich eine weitere von mittlerer Intensität im Bereich 1365–1350/cm festzustellen. Der Versuch, durch Deuteriumaustausch die OH-Deformationsbande (n) von den im selben Bereich absorbierenden Skelettschwingungen zu unterscheiden, brachte ein überraschendes Ergebnis.

Der H/D-Austausch wurde durch Umkristallisieren aus D₂O- oder CH₃OD-haltigen Lösungsmitteln oder, bei sehr leicht löslichen Verbindungen, durch Verreiben mit D₂O erreicht. Das Trocknen und die Vorbereitung des KBr-Preßlings erfolgten unter Abschluß der Luftfeuchtigkeit im Handschuhkasten. Die Spektren wurden mit einem Infracord-237-Gerät (Perkin-Elmer) aufgenommen.

Aus den Daten der Tab. 1 ist zu ersehen, daß nach H/D-Austausch zwar im Bereich 1400–1280/cm die infolge Deuterierung ganz oder teilweise fehlenden OH-Deformationsbanden ermittelt werden konnten, daß sie jedoch keine Beziehung zur Oxim-Konfiguration erkennen ließen. Dagegen war bei allen *syn*-Aldoximen eine zusätzliche mittelstarke Bande zwischen 1370 und 1345/cm festzustellen; bis auf eine Ausnahme war sie von den übrigen Banden in diesem Bereich getrennt und fehlte in den Spektren der deuterierten *anti*-Oxime. Im Bereich 1100–900/cm trat in den Spektren aller Verbindungen neben den N—O-Valenzschwingungsbanden (1030–930) eine weitere Bande von hoher Intensität bei 1110–1030/cm auf; ihre Frequenz läßt keine Beziehung zur Konfiguration erkennen. Bei den von uns untersuchten *anti*-Aldoximen

¹²⁾ S. E. Forman, J. org. Chemistry **29**, 3323 (1964).

¹³⁾ G. I. H. Hanania und D. H. Irvine, Nature [London] **183**, 40 (1959).

¹⁴⁾ P. W. Sadler, J. chem. Soc. [London] **1961**, 2162.

¹⁵⁾ S. F. Mason, J. chem. Soc. [London] **1960**, 22.

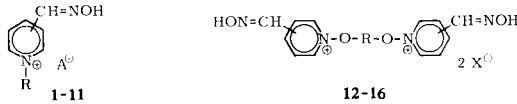
¹⁶⁾ J. Tregellas-Williams, Austral. J. Chem. **15**, 150 (1962).

¹⁷⁾ I. Mitteil.: J. Schnekenburger, Arch. Pharmaz., im Druck.

¹⁸⁾ J. Schnekenburger, Arch. Pharmaz., im Druck.

ist die N—O-Schwingungsfrequenz deutlich kleiner als bei den *syn*-Stereoisomeren, doch ist diese Unterscheidung möglicherweise nur auf einen beschränkten Kreis von Aldoximen anwendbar^{3,4}.

Tab. 1. Infrarot-Absorptionsbanden (KBr) von Pyridincarbaldehyd-oximen und deren quartären Derivaten vor und nach H/D-Austausch



Verbindung	Position der Oximgruppe	R	Bereich 1400—1280/cm			Bereich 1150—930/cm	
1a (<i>syn</i>)	4	—	1335*	1315**)	1356***)	990	1120***)
1b (<i>anti</i>)	4	—	1358x	1325	—	940	1133
2a (<i>syn</i>)	2	O	1320x	1295	1345	1000	1110
2b (<i>anti</i>)	2	O	1335	1315x	1308	—	942
3a (<i>syn</i>)	4	O	1332x	1315	1350	990	1105
3b (<i>anti</i>)	4	O	1350x	1305	—	933	1130
4a (<i>syn</i>)	2	CH ₃	1325(x)	1315x	1300	1370	1005
5a (<i>syn</i>)	4	CH ₃	1337	1305x	1357	995	1040
5b (<i>anti</i>)	4	CH ₃	1355x	1332	—	960	1133
6a (<i>syn</i>)	2	OCH ₃	1313x	1300	1352	1020	1062
7a (<i>syn</i>)	2	OC ₂ H ₅	1305x	1295x	1350	1010	1000
8a (<i>syn</i>)	2	OC ₃ H ₇	—	1308x	1350	1015	1008
9a (<i>syn</i>)	4	OCH ₃	1350	1325	1305x	1358	1000
10a (<i>syn</i>)	4	OC ₂ H ₅	1325	1315x	1300	1350	1010
11a (<i>syn</i>)	4	OC ₃ H ₇	1350	1330	1305x	1350	1010
12a (<i>syn</i>)	2	—[CH ₂] ₂ —	—	1315	1300	1358	1030
13a (<i>syn</i>)	2	—[CH ₂] ₅ —	—	1310	1290	1352	1022
14a (<i>syn</i>)	4	—[CH ₂] ₂ —	1358w	1315(x)	1295x	1353	1010
15a (<i>syn</i>)	4	—[CH ₂] ₃ —	1355w	1325(x)	1315x	1362	1010
16a (<i>syn</i>)	4	—[CH ₂] ₅ —	1360w	—	1305x	1355	1015

*) Intensitäten der nicht mit w (weak) bezeichneten Banden mittelstark bis stark.

***) Nach H/D-Austausch fehlende Banden sind mit x, an Intensität abgeschwächte Banden mit (x) bezeichnet.

***) Neue Bande nach H/D-Austausch.

Tab. 2. Chemische Verschiebungen δ der α -Protonensignale bei tertiären und quartären Pyridincarbaldehyd-oximen in ppm relat. zu TMS, Lösungsmittel DMSO-d₆, Gerät Varian-A60-A



Verbindung	Position der Oximgruppe	R	Konfiguration	
			<i>syn</i>	<i>anti</i>
1	4	—	8.17	7.50
2	2	O	8.51	7.95
3	4	O	8.15	7.46
5	4	CH ₃	8.45	7.86
6	2	OCH ₃	8.58	—
9	4	OCH ₃	8.50	—

Das hier beschriebene empirische Kriterium erlaubt eine Bestimmung der Konfiguration von Aldoximgruppen, auch wenn nur eines der beiden Stereoisomeren zur Verfügung steht, allerdings nur dann, wenn kein Stereoisomerengemisch vorliegt. Bisher wurde die Gültigkeit für tertiäre, quartäre und bisquartäre Aldoxime der Pyridinreihe sowie der Pyridin-*N*-oxide gezeigt. Die Untersuchungen sollen auf aromatische und weitere heteroaromatische Aldoxime ausgedehnt werden.

Herrn *W. Hansen* sei für die Aufnahme der Spektren, dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung bestens gedankt.

[66/69]